

## HIPERPARATIREOIDISMO SIMULANDO DOENÇA DE CREUTZFELDT-JACOB

PAULO H. F. BERTOLUCCI \* — SUZANA F. MALHEIROS \*

---

**RESUMO** — Uma mulher de 45 anos apresentou quadro de perda da iniciativa, dificuldade de memória, choro imotivado e distúrbio de comportamento, rapidamente progressivos ao longo de 6 meses, quando tornou-se não responsiva a estímulos verbais e totalmente apática. Um EEG mostrou atividade periódica bilateral, sugerindo doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ), mas a investigação para outras causas de demência mostrou hipercalcemia e hipofosfatemia que, exames posteriores, indicaram dever-se a adenoma de células oxífilas de paratireóide. Com a correção do distúrbio eletrolítico e posterior cirurgia houve normalização tanto do EEG como do exame neurológico. Não temos conhecimento de outros relatos de hiperparatireoidismo associado a síndrome demencial e atividade periódica no EEG. Este deveria ser um diagnóstico diferencial em todos os casos de DCJ recente.

### **Hyperparathyroidism simulating Creutzfeldt-Jacob disease.**

**SUMMARY** — A 45 years-old woman presented with loss of initiative and memory, imotivated cry and behaviour disturbance with childish traits, quickly progressive along 6 months until total apathy. An EEG showed periodic activity with bilateral triphasic waves against a flattened background activity suggesting Creutzfeldt-Jacob disease (CJD), but investigation for treatable causes of dementia disclosed hypercalcemia and hypophosphatemia. Further investigation showed a mass at the thyroid region that at surgery was identified as an oxyphilic cells adenoma. With electrolyte disturbance correction and posterior surgery there was normalization of both EEG and clinical status. Though it was previously reported mental confusion and EEG alteration associated with hyperparathyroidism we do not know of any previous case of confusion associated with periodic activity in EEG as in this disease. Hyperparathyroidism should be a differential diagnosis in every «de novo» case of CJD.

---

Pelo prognóstico sombrio na maioria dos casos, o diagnóstico de demência deve ser sempre acompanhado de cuidadosa exclusão de causas tratáveis. Algumas doenças endócrinas — hiper e hipotireoidismo, doença de Cushing e doença de Addison — estão sendo crescentemente reconhecidas como causadoras de distúrbios mentais. Menos atenção tem recebido o hiperparatireoidismo (HPTH), apesar da extensa literatura acerca do assunto<sup>5-7</sup>.

Recentemente tivemos a oportunidade de assistir uma paciente com HPTH, cujo diagnóstico inicial era doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ). Este caso é motivo deste registro.

### **OBSERVAÇÃO**

MJS, mulher de 45 anos, hígida até 6 meses antes, quando começou a apresentar perda de iniciativa, inapetência e insônia. O quadro agravou-se ao longo de três meses, quando surgiram dificuldade de memória, choro imotivado e comportamento infantilizado. Todos os sintomas se acentuaram até o ponto em que não mais falava ou deambulava. Foi atendida

---

\* Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina.

em outro hospital, onde foi feito o diagnóstico de DCJ. Possivelmente pelas características de depressão associada à sintomatologia de base, foi prescrita imipramina; como não fosse notada qualquer melhora, após uma semana procurou nosso serviço. O exame mostrava mulher discretamente desidratada, acianótica e afebril. Sua única interação com o ambiente era olhar para o lado do estímulo ao ser chamada; reflexos de sucção, preensão e «grasping» presentes; nenhuma outra alteração neurológica. Os sinais vitais eram estáveis e o exame clínico geral não revelou alterações. Investigação e evolução — Líquido cefalorraquidiano e tomografia de crânio sem alterações. EEG (17-06-87): atividade de base lenta e desorganizada; atividade periódica por ondas trifásicas, bilateral, com predomínio à direita (Fig. 1).

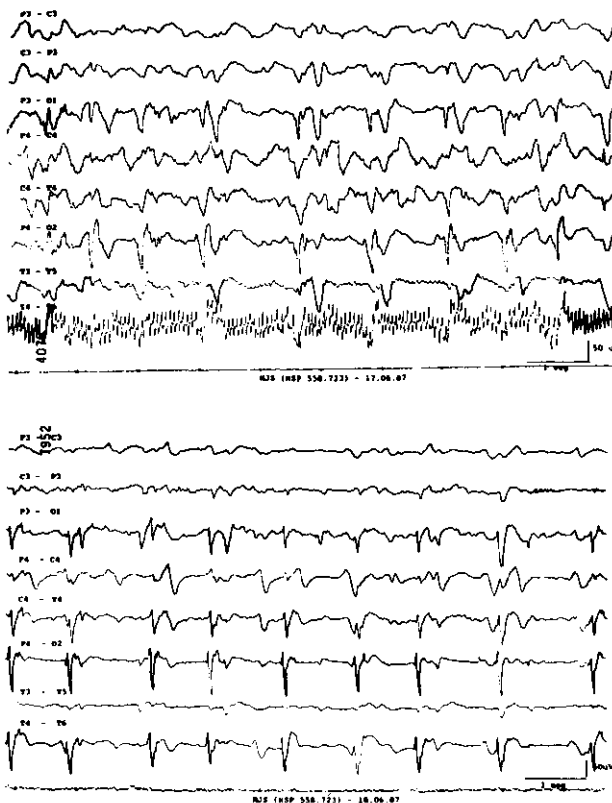


Fig. 1 — Caso MJS: evolução eletrencefalográfica: em cima, traçado da investigação inicial para demência; em baixo, repetição no dia seguinte.

Não houve alteração significativa no traçado realizado no dia seguinte (Fig. 1). O EEG foi considerado sugestivo de DCJ. Ainda assim foi feita triagem preliminar para causas tratáveis de demência, com os seguintes resultados: transaminases, bilirrubinas e reações sorológicas para lues, sem alteração; mucoproteínas 10,6 mg/dl (normal 2,1 a 4,3), fosfatase alcalina 305 mU/ml (normal 60 a 170), gama-GT 166 UI (normal 4 a 18), cálcio (dosagem plasmática por colorimetria) 15,8 mg/dl (normal 8,5 a 10,1), fósforo (dosagem plasmática por colorimetria) 1,7 mg/dl (normal 2,0 a 4,0). A investigação mais detalhada para colagenoses foi negativa, mas a alteração de cálcio e fósforo foi confirmada em dosagens repetidas. Foi feita dosagem de paratormônio (radioimunoensayo com anticorpos para a porção amino terminal) 20 que se mostrou acima de 40 pmol/l (normal até 20) em três exames sucessivos. Na investigação subsequente a radiografia de mãos mostrou reabsorção subperiosteal e cistos nas epífises falangianas. O ultrassom cervical mostrou, na região posterior do lobo esquerdo da tireóide, massa cística de contornos nítidos com 5cm no maior eixo; tomografia computadorizada de pescoço confirmou os achados do ultrassom (Fig. 3).

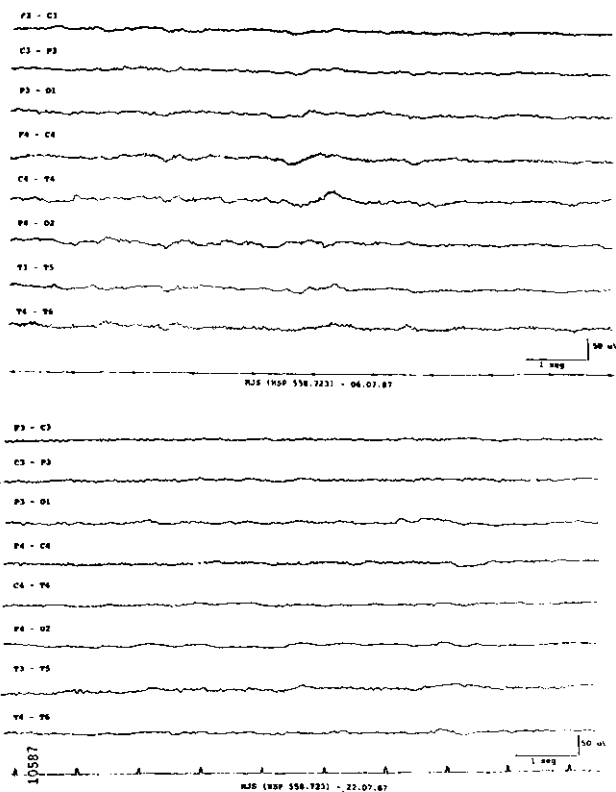


Fig. 2 — Caso MJS: evolução eletrencefalográfica (continuação): em cima, após compensação do distúrbio eletrolítico; em baixo, após cirurgia. Ver texto para detalhes.

Com a hipótese de HPTH primário foi iniciado tratamento com hidratação e furosemide. Um mês depois os valores de cálcio e fósforo eram normais. Houve marcada melhora clínica e, embora desorientada, a paciente estabelecia contato e era capaz de fazer sozinha o auto-cuidado. O EEC (Fig. 2) mostrava atividade de base lenta e sem atividade periódica. Em seqüência a paciente foi submetida a cirurgia, na qual foi retirada massa cística da região posterior esquerda da tireóide. O exame anátomo-patológico mostrou proliferação de células poligonais de citoplasma granuloso e eosinofílico. Os núcleos eram arredondados e, às vezes, irregulares e hipercoreados, com vacúolos de lipídios dispostos em arranjos trabeculares. Havia faixas de fibrose e não se verificaram sinais de malignidade. O exame era compatível a adenoma de células oxifilas. O pós-operatório decorreu sem problemas e a paciente recebeu alta sem evidências de confusão mental, porém a acuidade visual, que anteriormente já era baixa, havia deteriorado ainda mais. O EEG era semelhante ao do traçado anterior (Fig. 2). Uma semana depois da alta voltou a apresentar apatia e dificuldade de contato. Reinternada, verificou-se hipocortisolismo, possivelmente iatrogênico, que foi tratado com dexametasona, com boa resposta. Nenhuma anormalidade neurológica foi detectada nas avaliações subseqüentes, a última das quais 10 meses após a cirurgia.

#### COMENTARIOS

Com história rapidamente progressiva de distúrbio do comportamento e EEG com atividade periódica, esta paciente apresentava algumas características sugestivas da DCJ. Entretanto, como foi visto, o diagnóstico final foi HPTH. Estudos em grandes populações mostram que o quadro clínico típico do HPTH mudou: em lugar de pacientes jovens, com cálculos renais, o mais freqüente agora são pacientes mais

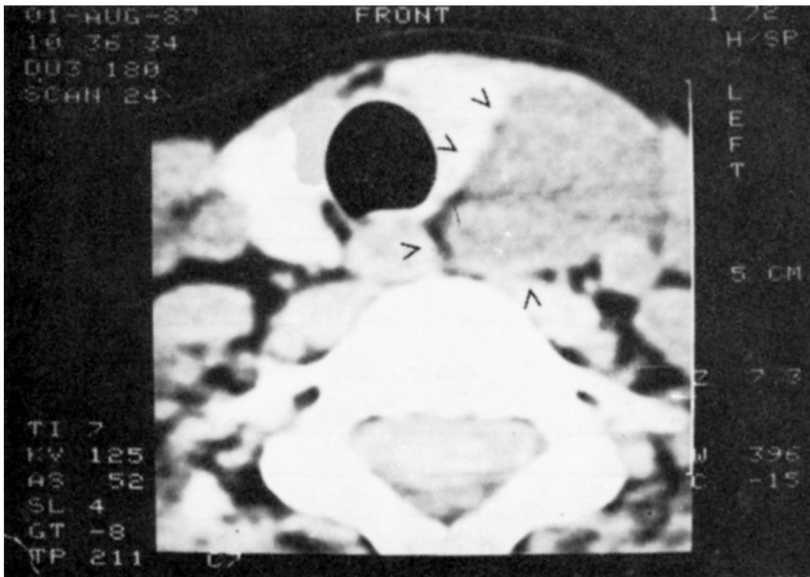


Fig. 3 — Caso MJS: tomografia computadorizada do pescoço mostrando massa heterogênea, com aspectos císticos, medindo 5cm no maior diâmetro (flechas), na região posterior do lobo esquerdo da tireóide, cujo exame anátomo-patológico mostrou tratar-se de adenoma de células oxifílas.

idosos, principalmente mulheres, com sintomas psiquiátricos mal definidos e queixas neuromusculares<sup>6,8</sup>. Existem duas possibilidades para explicar a associação entre HPTH e alterações neurológicas: 1) as alterações são provocadas pelo aumento na concentração do paratormônio; 2) as alterações são provocadas pela hipercalcemia ou outro distúrbio eletrolítico associado.

Embora tenha sido descrita uma adenil-ciclase responsiva ao paratormônio<sup>17</sup>, a implicação é que poderia haver disfunção cerebral associada a hipo e não hiperparatireoidismo. Em um caso de demência associada a diálise, no qual havia aumento na concentração do paratormônio, houve melhora do quadro clínico com paratireoidectomia subtotal mas, com a cirurgia, mudaram também outros parâmetros, como a hipercalcemia. Deve ainda ser lembrado que foi encontrado aumento do paratormônio na doença de Alzheimer, mas apenas em pacientes com evidência de comprometimento da função renal<sup>15</sup>. Todas estas investigações não sugerem papel muito relevante do aumento do paratormônio na produção da confusão mental associada ao HPTH. Outras alterações relacionadas ao HPTH são a hipercalcemia e hipofosfatemia. Embora aumentos na concentração do cálcio tenham sido evidenciados em distúrbios do sistema nervoso periférico, com quadro clínico que sugere esclerose lateral amiotrófica<sup>12,21</sup>, implicando de algum modo a alteração do eletrólito na disfunção neuronal, não necessariamente existe correlação entre o nível sérico de cálcio (e fósforo) e a paresia<sup>11</sup>. Embora em nossa paciente a normalização do cálcio e fósforo tenha coincidido à melhora do estado mental, existem relatos de pacientes com demência associada a HPTH normocalcêmico<sup>9,19</sup> e de alteração do estado mental, que só apareceu após prolongado período de hipercalcemia<sup>8</sup>. Essas informações podem indicar que, além das alterações de cálcio e fósforo, outras alterações metabólicas podem estar associadas ao HPTH e desempenhar papel na gênese da confusão mental.

Nossa paciente apresentava, ao EEG, padrão que lembrava DCJ. Existe relato, em casos de HPTH, de traçado normal ou com alterações inespecíficas<sup>13</sup>, ondas lentas isoladas ou em surtos<sup>1,19</sup> e espículas em surtos<sup>13</sup>. Embora haja relato de ondas lentas com aspecto chamado periódico<sup>10</sup>, esta periodicidade era irregular e inconsistente, ao contrário do que foi visto em nossa paciente (Fig. 1). A assimetria inter-hemisférica na amplitude da atividade periódica sugere PLEDs. Contudo, é sabido que as PLEDs aparecem em episódios agudos, como convulsões repetidas, AVC ou

neoplasias de crescimento rápido<sup>2-4</sup> e tendem a desaparecer rápido, independentemente da evolução clínica<sup>14,16,18</sup>. Em nossa paciente, as alterações metabólicas encontradas muito provavelmente estavam presentes desde o início do quadro, 6 meses antes.

Um último ponto a ser discutido são as outras alterações laboratoriais encontradas na primeira série de exames. Em relação à elevação das mucoproteínas, nenhuma outra prova para doenças do colágeno mostrou-se alterada. Tanto quanto foi possível verificar, não existe relação entre alteração de mucoproteínas e HPTH. A alteração de provas hepáticas foi interpretada como secundária ao uso de tricíclicos e não foi confirmada por exames posteriores.

## REFERÊNCIAS

1. Ball JH, Butkus DE, Madison DS — Effect of subtotal parathyroidectomy on dialysis dementia. *Nephron* 18:151, 1977.
2. Bertolucci PHF, Silva AB — Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas: I. Aspectos clínicos e eletrencefalográficos. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 45:364, 1987.
3. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H — The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 17:177, 1964.
4. Fischer-Williams M — Burst-suppression motivity as an indication of undercut cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 15:723, 1963.
5. Henson RA — The neurological aspects of hypercalcaemia: with special reference to primary hyperparathyroidism. *J Roy Coll Physns* 1:41, 1966.
6. Joborn C, Hetta J, Frisk P, Palmér M, Akerström G, Ljunghall S — Primary hyperparathyroidism in patients with organic brain syndrome. *Acta Med Scand* 219:91, 1966.
7. Karpati G, Frame B — Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *Arch Neurol* 10:387, 1964.
8. Kleinfeld M, Peter S, Gilbert GM — Delirium as the predominant manifestation of hyperparathyroidism. *J Am Geriat Soc* 32:689, 1984.
9. Luxenberg J, Feigenbaum LZ, Aron JM — Reversible longstanding dementia with normocalcemic hyperparathyroidism. *J Am Geriat Soc* 32:546, 1984.
10. Moure JMB — The electroencephalogram in hypercalcaemia. *Arch Neurol* 17:34, 1967.
11. Patten BM, Engel WK — Phosphate and parathyroid disorders associated with the syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. In Rowland LP (ed): *Human Motor Neuron Diseases*, Raven Press, New York, 1982, pg 181.
12. Patten BM, Pages M — Severe neurological disease associated with hyperparathyroidism. *Ann Neurol* 15:453, 1984.
13. Schmid H, Haller R, König P — Wertigkeit des EEG bei Nebenschilddrüsenstörungen und/oder symmetrischen Stammganglienverkalkungen (Farsches Syndrom). *Wien Klin Wchschr* 98:4f6, 1986.
14. Schwartz MS, Prior PF, Scott DF — The occurrence and evolution in the EEG of a lateralized periodic phenomenon. *Brain* 96:613, 1973.
15. Shore D, Wills MR, Savory J, Wyatt RJ — Serum parathyroid hormone concentration in senile dementia (Alzheimer's disease). *J Gerontol* 35:656, 1980.
16. Silva AB, Bertolucci PHF — Descargas epileptiformes periódicas lateralizadas: II. Aspectos evolutivos. *Arq Neuro-Psiquiat* (São Paulo) 46:10, 1988.
17. Smits MG, Abreu RA, Froeling PGA, Gabreëls FJM — Presence of cerebral parathyroid hormone-responsive adenylcyclase in humans. *Ann Neurol* 14:348, 1983.
18. Terzano MG, Parrino L, Mazzucchi A, Moretti G — Confusional states with periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a peculiar epileptic syndrome in the elderly. *Epilepsia* 27:446, 1986.
19. Trouillas P, Brudon F, Saubier M — Encéphalopathie parathyrotoxique sans hypercalcémie. *Rev Neurol* 141:562, 1985.
20. Vieira JGH, Oliveira MAD, Russo EMK, Maciel RMB, Pereira AB — Egg yolk as a source of antibodies for human parathyroid hormone (hPTH) radioimmunoassay. *J Immunoassay* 5:121, 1984.
21. Yanagihara R, Garruto RM, Gajdusek DC, Tomita A, Uchikawa Y, Chen KM, Sobue I, Plato CC, Gibbs CJ — Calcium and vitamin D metabolism in Guamanian chamorros with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 15:42, 1984.